

末梢におけるセロトニンの糖代謝および脂質代謝に及ぼす作用機構の解明

著者	渡邊 一史
号	49
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	農博第1058号
URL	http://hdl.handle.net/10097/60142

わたなべ　ひとし

氏名（本籍地）　渡　邊　一　史

学　位　の　種　類　博士（農学）

学　位　記　番　号　農博第 1058 号

学　位　授　与　年　月　日　平成 25 年 3 月 27 日

学　位　授　与　の　要　件　学位規則第 4 条第 1 項

研　究　科　，　専　攻　東北大学大学院（博士課程）農学研究科応用生命科学専攻

論　文　題　目　末梢におけるセロトニンの糖代謝および脂質代謝に及ぼす作用機構の解明

博士論文審査委員　（主査）教　授　麻　生　　　久

教　授　豊　水　正　昭

教　授　加　藤　和　雄

准教授　種　村　健太郎

准教授　白　川　　　仁

論文内容要旨

第1章 緒言

セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) の生合成は、トリプトファンを水酸化することから始まる。トリプトファン水酸化酵素 (TPH) は、5-HT 生合成の律速酵素であり、2 つのアイソフォーム (TPH1、TPH2) を持つことが知られている。TPH1 は、主に松果体および腸管のエンテロクロマフィン細胞で発現し、TPH2 は脳幹の縫線核に存在している。末梢 5-HT を合成する TPH1 を欠損したマウスの末梢血中においては 5-HT は検出されないことにより、TPH2 によって産生された中枢神経系の 5-HT では末梢の 5-HT を補うことができないことが報告されている。また、5-HT は血液脳関門を通過できず、5-HT は中枢と末梢において独立した合成および作用を有すると考えられている。

5-HT レセプター (5HTR) には、これまで 15 種類の存在が確認され、そのアミノ酸配列の相同性から 7 つのファミリー、5HTR1A,1B,1D,1E,1F、5HTR2A,2B,2C、5HTR3A,3B、5HTR4、5HTR5A,5B、5HTR6 と 5HTR7 に分類される。イオンチャンネル内蔵型レセプターである 5HTR3 を除く 5HTR は、G タンパク質共役レセプターであり、中枢神経系と末梢組織において幅広く発現している。5-HT はこれらのレセプターを介して機能していると考えられている。

モノアミン作動性の神経伝達物質として知られている 5-HT は、全身の約 2% が中枢神経系に存在し、摂食や睡眠、情緒、性行動に関与している。一方で、残りの約 98% の 5-HT は、末梢に存在し、消化管ホルモンとして血管収縮や腸管運動、止血、肝臓修復、T 細胞を介した免疫システムに関与することが報告されている。しかしながら末梢における 5-HT の作用は未だ十分な解明はなされていないのが現状である。

当研究室では、腹腔内への 5-HT の投与が、高脂肪食摂取により誘導される体重増加および肥満を抑制する作用を有することを発見した。このことから、末梢 5-HT は、糖代謝および脂質代謝に深く関与すると考えられる。よって本研究

では、マウスにおける糖代謝、脂質代謝および胆汁酸腸肝循環へ及ぼす末梢 5-HT の影響を解析する。加えて、反芻動物であるヒツジにおける血漿成分濃度へ及ぼす末梢 5-HT の影響を解析して比較することにより、糖代謝および脂質代謝における末梢 5-HT の役割を明らかにすることを目的とする。

第 2 章 末梢 5-HT のマウス糖代謝へ及ぼす影響

近年、末梢 5-HT は膵臓のランゲルハンス島 B 細胞におけるインスリン分泌や妊娠期におけるランゲルハンス島 B 細胞の増殖を誘導することが発見された。また、末梢 5-HT は肝臓や骨格筋のグルコース取り込みに関与しているが、一方では、インスリンの分泌を誘導することで血漿グルコース濃度を低下させる報告がある。さらに、末梢 5-HT はアドレナリンの分泌を誘導することにより血漿グルコース濃度を上昇させるといった多彩な生理作用を発現するが報告されている。従って本章では、末梢 5-HT のマウスにおける糖代謝に及ぼす作用の解析を試みた。

始めに、12 時間から 14 時間絶食した C57BL/6 マウスに 5-HT (1 mg) を腹腔内投与し、経時的に血漿 5-HT 濃度、血漿グルコース濃度および血漿インスリン濃度を測定した。血漿 5-HT 濃度は、5-HT 投与後 30 分で急激に上昇し、その後徐々に減少した (図 1)。血漿グルコース濃度は、セロトニン投与後 60 分で有意に上昇し、90 分で最高値に達し、その後は徐々に元のレベルに戻った (図 2A)。血漿インスリン濃度は投与後 60 分以降に高いレベルで維持された (図 2B)。また、5-HT (0.03、0.1、0.3 および 1 mg) をマウスへ投与し、1 時間後に採血を行い、5-HT 投与量が血漿グルコース濃度および血漿インスリン濃度を与える影響を解析した。血漿グルコース濃度は、5-HT 投与量 0.3、1 mg で有意に上昇した (図 3A)。血漿インスリン濃度は、5-HT 投与量 0.03 mg では有意に減少したのに対し、0.3 mg 以上で有意に上昇した (図 3B)。次に、5-HT レセプター (5HTR) アンタゴニストを 5-HT 投与前 30 分に投与することで、5-HT

による血漿グルコース濃度および血漿インスリン濃度上昇に関与する 5HTR の解析を行った。5-HT によって誘導された血漿グルコース濃度の上昇は、Ketanserin (5HTR2A)、SB-269970 (5HTR7)、Methysergide (5HTR1,2,7)の前投与によって阻害された (図 4A)。一方で、5-HT によって誘導された血漿インスリン濃度の上昇は、Methysergide (5HTR1,2,7)の前投与によってのみ抑制された (図 4B)。以上のことから、5-HT は 5HTR2A,7 を介して血漿グルコース濃度を上昇させ、5HTR1 を介して血漿インスリン濃度を上昇させることが明らかとなり、5-HT は異なる独立した経路で血漿グルコース濃度と血漿インスリン濃度を上昇させることが示された。

次に、末梢 5-HT による血漿グルコース濃度上昇作用を明らかにするために、肝臓および骨格筋におけるグリコーゲン量を測定した。HE 染色では、5-HT 投与後の肝臓に形態的な変化は認められなかったが、5-HT 投与後 240 分においてグリコーゲンの強い染色性が PAS 染色により確認された (図 5A)。また、実際の肝臓中グリコーゲン量は投与後 240 分に有意に増加し、グリコーゲン合成酵素遺伝子発現も投与後 180 分以降に上昇した (図 5B,C)。骨格筋におけるグリコーゲン量は 5-HT 投与によって変化しないことが PAS 染色およびグリコーゲン量の測定により確認された (図 6A,B)。さらに、2-deoxyglucose(2DG)を 5-HT と同時投与し、肝臓および骨格筋におけるグルコース取り込み能を解析した。組織へ取り込まれずに血漿中に残存した 2DG 量は、5-HT 投与区において有意に高かった (図 7A)。しかしながら、肝臓および骨格筋に取り込まれた 2DG 量は、5-HT 投与によって変化は認められなかった。以上の結果より、5-HT による血漿グルコース濃度の上昇は、肝臓および骨格筋中のグリコーゲンからグルコースが動員されるのではなく、肝臓および骨格筋以外の組織におけるグルコース取り込みが 5-HT により阻害されることで誘導されることが明らかとなった。

第3章 末梢 5-HT のマウス脂質代謝へ及ぼす影響

末梢 5-HT は脂肪細胞の分化を誘導することが報告されている。また、高脂肪食摂取マウスの腸管においては 5-HT 分泌細胞であるエンテロクロマフィン細胞数が増加すると共に、血中 5-HT 濃度が上昇することが判明している。従って、5-HT は糖代謝だけではなく脂質代謝にも深く関与すると考えられる。そこで本章では、5-HT の脂質代謝における作用について解析を行った。

始めに、12 時間から 14 時間絶食した C57BL/6 マウスに 5-HT (1 mg) を腹腔内投与することにより、経時的に血漿トリグリセリド濃度、血漿 NEFA 濃度および血漿コレステロール濃度を測定した。血漿トリグリセリド濃度、血漿 NEFA 濃度および血漿コレステロール濃度は、それぞれ投与後 30 分で有意に減少し、それぞれ 150、180 および 270 分で元の値に回復した (図 8A,B,C)。また、5-HT (0.03、0.1、0.3 および 1 mg) をマウスへ投与し、2 時間後に採血することで 5-HT 投与量がこれらの血漿脂質成分濃度に与える影響を解析した。血漿トリグリセリド濃度、血漿 NEFA 濃度および血漿コレステロール濃度は、5-HT 投与量依存的に減少した (図 9 A,B,C)。また、5HTR アンタゴニストを 5-HT 投与前 30 分に投与し、5-HT による血漿脂質成分濃度低下に関与する 5HTR の解析を行った。5-HT により誘導された血漿トリグリセリド濃度の低下は、SB-269970 (5HTR7) の前投与によって抑えることができたが、Ketanserin (5HTR2A) および Methysergide (5HTR1,2,7) の前投与は影響しなかった (図 10A)。5-HT による血漿 NEFA 濃度および血漿コレステロール濃度の低下は、それぞれ Ketanserin (5HTR2A) および Methysergide (5HTR1,2,7) によって抑制された (図 10B,C)。以上のことから、末梢 5-HT は血漿トリグリセリド濃度、血漿 NEFA 濃度および血漿コレステロール濃度の低下をそれぞれ 5HTR7、5HTR2A および 5HTR1 を介して誘導することが明らかとなった。

次に、5-HT によって誘導される血漿コレステロール濃度の低下作用について解析を行った。5-HT は、投与後 0.5 時間から 3 時間まで有意に血漿コレステロ

ール濃度を低下させ、投与後 4 時間において元のレベルに回復した (図 11A)。一方、5-HT は投与後 0.5 時間から 3 時間において肝臓中コレステロール量を有意に増加させた (図 11B)。また、投与後 1 時間において PBS 投与区と比較すると、5-HT 投与区の血漿総コレステロール濃度、血漿 HDL コレステロール濃度および血漿 LDL コレステロール濃度は低下し、肝臓中コレステロール量は増加した (図 12)。加えて、LDL および HDL の取り込みに関与する LDL receptor (LDLR) および scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) の肝臓における局在解析を行った。5-HT 投与後 15 分の肝臓組織において、LDLR は細胞膜表面への移行が観察され、カベオラの構成タンパク質で細胞内 LDLR と共局在している Caveolin-1 と共染色された (図 13)。SR-B1 もまた 5-HT 投与後 15 分の肝臓組織において細胞膜表面への移行が観察され、Caveolin-1 と共染色された (図 14)。これらの結果より、5-HT は肝臓における LDLR および SR-B1 を細胞膜表面へ移行させることにより、LDL および HDL の取り込みを増加させ、血漿コレステロール濃度の低下を誘導することが示された。さらに、血漿コレステロール濃度の低下に関与する 5HTR を特定するために、肝臓における 5HTR 発現を解析するとともに、5HTR アンタゴニストを用いて実験を行った。肝臓における 5HTR は、real-time PCR 解析により、5HTR1D、5HTR2A および 5HTR7 が高く発現していることが判明した (図 15)。以前の研究により、5-HT に誘導される血漿コレステロール濃度は 5HTR1 が関与していることが明らかとなっていることから、5HTR1D アンタゴニストである GR-127935 を 5-HT 投与 30 分前に投与し、血漿コレステロール濃度および肝臓中コレステロール量を測定した。GR-127935 (5HTR1D) の前投与により、5-HT による血漿コレステロール濃度の低下および肝臓中コレステロール量の増加は抑制された (図 16)。以上のことから、5-HT は 5HTR1D を介して肝臓における LDL および HDL の取り込みを上昇させることで血漿コレステロール濃度を低下させる作用を持つことが明らかとなった。

第4章 末梢 5-HT の胆汁酸腸管循環へ及ぼす影響

胆汁酸は古くから摂食に伴う脂質の吸収に必要な役割を担うことが知られている。胆嚢から排出された胆汁酸は約 90%が腸管から再吸収され、門脈を経た胆汁酸の約 80%が肝臓に回収され、残りは血液中を循環する。近年、胆汁酸レセプターである Farnesoid X Receptor (FXR) および G-protein coupled bile acid receptor 1 (TGR5) が各組織に発現していることが報告され、胆汁酸はこれらのレセプターを介して脂質代謝に関与することが明らかにされている。加えて、5-HT は胆嚢からの胆汁の排出を誘導することが報告されていることから、5-HT による脂質代謝亢進作用には 5-HT と胆汁酸が相互に関与している可能性が考えられたため、本章では 5-HT が胆汁酸の腸肝循環へ及ぼす影響を解析した。

まず、5-HT 投与後の胆嚢からの胆汁排出への作用を解析した。5-HT 投与後 60 分で胆嚢が収縮し、投与後 240 分では胆嚢が投与前に比べて大きくなっていることが観察された (図 17A 左)。また、胆嚢切片の HE 染色では、5-HT 投与時間で胆嚢上皮に異常は見られず、胆嚢の大きさの違いは胆嚢内の胆汁量に変化することで確認されたことが明らかとなった (図 17A 右)。そこで、5-HT 投与後における胆嚢内胆汁量を測定した結果、胆嚢内胆汁量は 5-HT 投与後 60 分で有意に減少し、投与後 180 分で投与前のレベルに、そして投与後 240 分には有意に上昇した (図 17B)。血漿胆汁酸濃度は、5-HT 投与後 30 分で有意に上昇し、90 分で最高値に達し、その後は元の値に戻り、投与後 240 分以降には血漿胆汁酸濃度の有意な減少が確認された (図 17C)。胆嚢からの胆汁排出は、十二指腸から分泌されるコレシストキニン (CCK) が関与することが知られているが、5-HT 投与後の血漿 CCK 濃度にはほとんど変化はなく、5-HT 投与後に確認された胆嚢からの胆汁排出は CCK を介さない作用であることが判明した (図 17D)。さらに、回腸において胆汁を胆嚢に留める役割を持つ線維芽細胞成長因子 15 (FGF15) mRNA 発現は、5-HT 投与後 30 分で一気に上昇し、その

後も有意に高い値となった (図 17E)。また、5HTR アンタゴニストを 5-HT 投与前 30 分に投与し、5-HT による血漿胆汁酸濃度の上昇に関与する 5HTR の解析を行った。5-HT により誘導された血漿胆汁酸濃度の上昇は、Ketanserin (5HTR2A) および Methysergide (5HTR1,2,7) の前投与によって阻害することができたが、SB-269970 (5HTR7) の前投与によっては抑えられなかった (図 18)。以上のことから、5-HT は 5HTR2A を介して胆嚢からの胆汁排出を誘導し、その後血漿胆汁酸濃度の上昇させることが明らかとなった。

次に、5-HT 投与が腸管における胆汁酸再吸収へ及ぼす影響を解析した。糞中胆汁酸濃度は 5-HT 投与後 1 日と 2 日で有意に減少した (図 19A)。このことから、5-HT 投与後に胆汁酸の再吸収が促進されていることが示唆された。胆汁酸は胆嚢から十二指腸に排出された後、回腸から再吸収されることが知られている。そこで、5-HT 投与後の胆汁酸再吸収に関わる胆汁酸トランスポーター (ASBT) 発現を mRNA レベルおよびタンパク質レベルで解析した。ASBT mRNA 発現はセロトニン投与後 30 分から有意に上昇し、その後も高い値となった (図 19B)。さらには、ASBT タンパク質発現も 5-HT 投与後 240 分で有意に上昇した (図 19C)。これらのことから、5-HT は回腸における ASBT 発現を上昇させることで糞中への胆汁酸排出を抑制する作用を持つことが示された。

第 5 章 末梢 5-HT のヒツジ血漿成分濃度へ及ぼす影響

反芻動物は、ヒトやげっ歯類と比べて糖代謝および脂質代謝が異なることが知られている。反芻動物は、飼料からのグルコースの動員はほとんどなく、肝臓でのプロピオン酸を主とした糖新生によりグルコース要求量を賄っている。また、反芻動物はインスリン抵抗性を示し、脂質代謝においてはグルコースからの脂肪合成はほとんどなく、短鎖脂肪酸から長鎖脂肪酸を合成している。反芻動物における脂質合成は、肝臓ではほとんど行われず、脂肪組織が主要部位

である。さらに、消化管ホルモンであるグレリンの分泌および反応性においても反芻動物とげっ歯類では異なっていることが報告されている。従って、反芻動物とげっ歯類の糖代謝および脂質代謝において、消化管ホルモンである末梢 5-HT の作用もまた異なることが予想される。よって本章では、ヒツジへ 5-HT を投与することにより、5-HT の反芻動物の糖代謝および脂質代謝における作用特性を解析し、さらに 5 種類の 5HTR アンタゴニストを前投与することにより、それぞれの血漿成分濃度に影響を与える 5HTR の解析を試みた。

ヒツジを 24 時間絶食後、5-HT を頸静脈より投与し、-30 分から 360 分まで経時的に血漿成分濃度を測定した。血漿 5-HT 濃度は、投与後 3 分に急激に上昇し、投与後 60 分に元の値に戻った (図 20)。血漿グルコース濃度は、投与後 3 分から有意に上昇し、投与後 6 分に最高値に達した後、投与後 45 分まで有意に高かった (図 21A)。5-HT により誘導された血漿グルコース濃度の上昇は、Methysergide (5HTR_{1,2,7}) の前投与により抑えられたが、Ketanserin (5HTR_{2A})、SB-269970 (5HTR₇)、SB-204070 (5HTR₄) および Ro 04-6790 (5HTR₆) の前投与によっても阻害されなかった。5-HT 投与後血漿グルコース濃度増加量面積は、Methysergide (5HTR_{1,2,7}) 前投与区では有意に小さかった (図 21B)。血漿インスリン濃度は、投与後 6 分から 15 分まで有意に上昇した (図 22A)。この上昇は Methysergide (5HTR_{1,2,7}) の前投与によってものみ阻害され、投与後増加量面積もまた Methysergide (5HTR_{1,2,7}) 前投与区で有意に小さかった (図 22B)。これらのことから、5-HT は 5HTR₁ を介して血漿グルコース濃度および血漿インスリン濃度を上昇させることが明らかとなり、マウスにおける 5-HT の糖代謝における作用と同じような結果が得られた。

血漿トリグリセリド濃度は、投与後 3 分から 6 分まで有意に上昇し、投与後 45 分にわずかな低下が確認された (図 23A)。血漿トリグリセリド濃度の上昇はすべてのアンタゴニストの投与で抑制されなかった。また、投与後血漿トリグリセリド濃度増加量面積もまた変化はなかった (図 23B)。血漿 NEFA 濃度

は、投与後 6 分から 15 分まで有意に上昇し、投与後 45 分に低下した (図 24A)。血漿 NEFA 濃度の上昇は、すべてのアンタゴニストの前投与によって抑えられず、投与後血漿トリグリセリド濃度増加量面積もまた変化はなかった (図 24B)。血漿コレステロール濃度は、5-HT および 5-HTR アンタゴニストの投与によってほとんど変動は認められなかった (図 25)。さらに、血漿胆汁酸濃度は、投与後 30 分から有意に低下し、投与後 300 分に元のレベルに回復した (図 26A)。この血漿胆汁酸濃度の低下は Ketanserin (5HTR2A) の前投与によってのみ抑制された。投与後血漿胆汁酸濃度増加量面積は、Ketanserin (5HTR2A) 前投与区において有意に大きく、5-HT による血漿胆汁酸濃度の低下は 5HTR2A を介していることが明らかとなった (図 26B)。以上の結果より、ヒツジの脂質代謝において 5-HT は、マウスとは異なり、血漿トリグリセリド濃度および血漿 NEFA 濃度を上昇させ、血漿胆汁酸濃度を低下させた。また、ヒツジにおいて 5-HT は血漿コレステロール濃度には影響を与えず、マウスとヒツジの脂質代謝における 5-HT の役割が異なることが明らかとなった。このことは、5HTR の発現動態や反芻動物の肝臓および脂肪組織における脂質代謝がげっ歯類やヒトとは異なることに起因していると考えられる。

第 6 章 総括

本研究において、糖代謝および脂質代謝における末梢 5-HT の新規な知見が得られた。

1. 5-HT による血漿グルコース濃度と血漿インスリン濃度の上昇は独立した経路で誘導される。
2. 5-HT は、血漿から組織への糖の取り込みを抑制することで血漿グルコース濃度を上昇させる。
3. 5-HT は、それぞれ異なるレセプターを介して血漿脂質成分を低下させる。
4. 5-HT は、5HTR1D を介して血漿から肝臓へのコレステロール取り込みを促

進し、血漿濃度を低下させる。

5.5-HT は、胆汁酸のターンオーバーを亢進する。

6.5-HT は、マウスとヒツジの糖代謝においては同様の作用を示すが、脂質代謝においては異なる作用を示す。

以上のことから、末梢 5-HT はそれぞれ異なる 5HTR を介して糖代謝および脂質代謝を制御する作用を持ち、また、マウスとヒツジの脂質代謝における作用が異なることが示された。

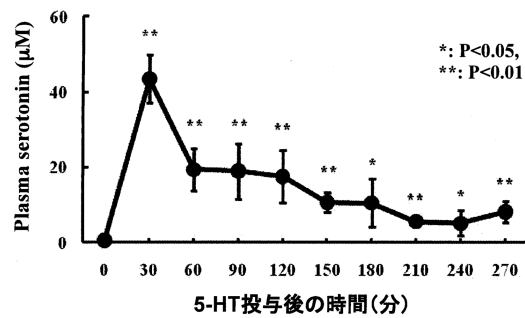


図1. 5-HT投与後の血漿5-HT濃度

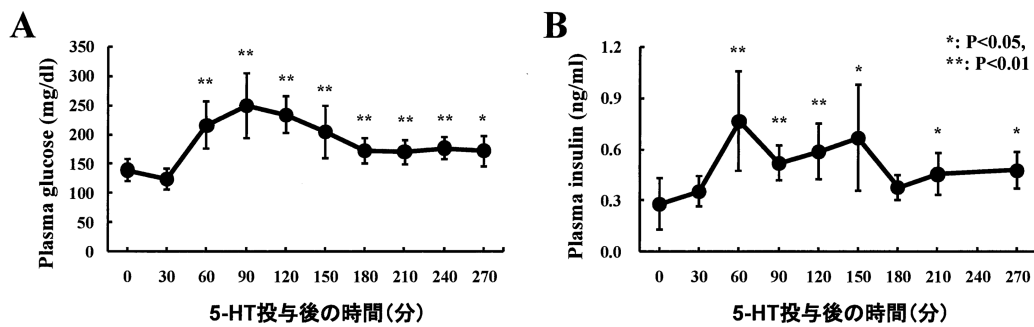


図2. 5-HT投与後の血漿グルコースおよびインスリン濃度

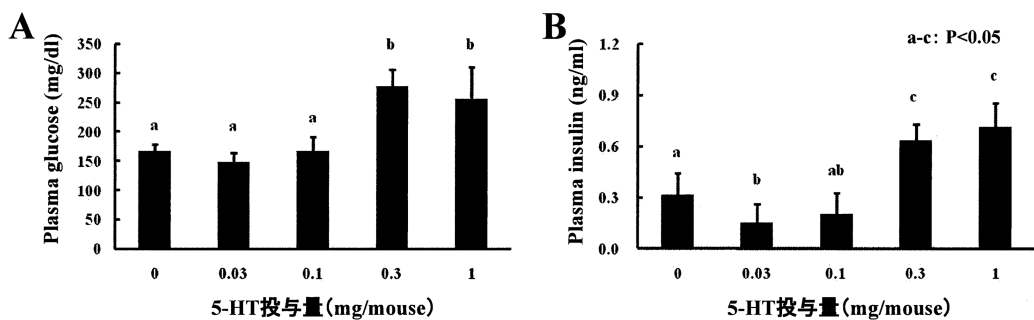


図3. 5-HT投与量が血漿グルコースおよびインスリン濃度に与える影響

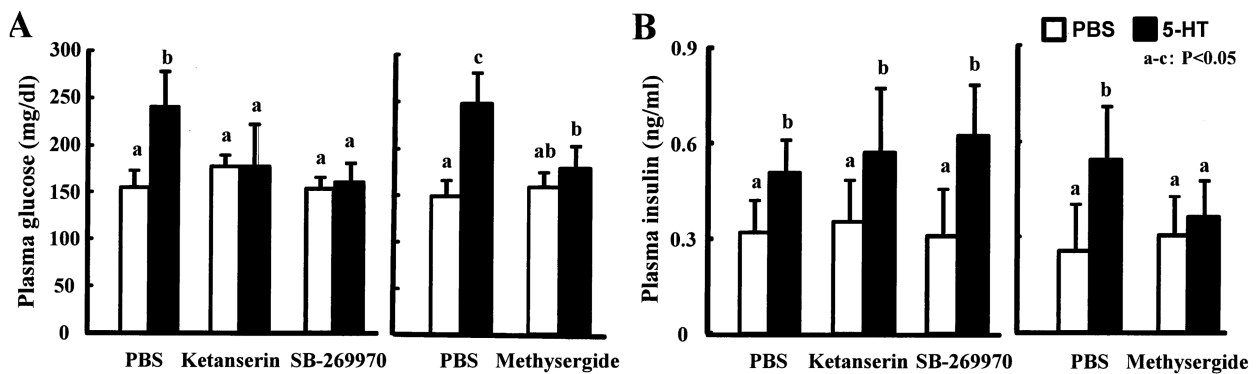


図4. 5HTRアンタゴニストが5-HT投与による血漿グルコースおよびインスリン濃度の上昇に与える影響

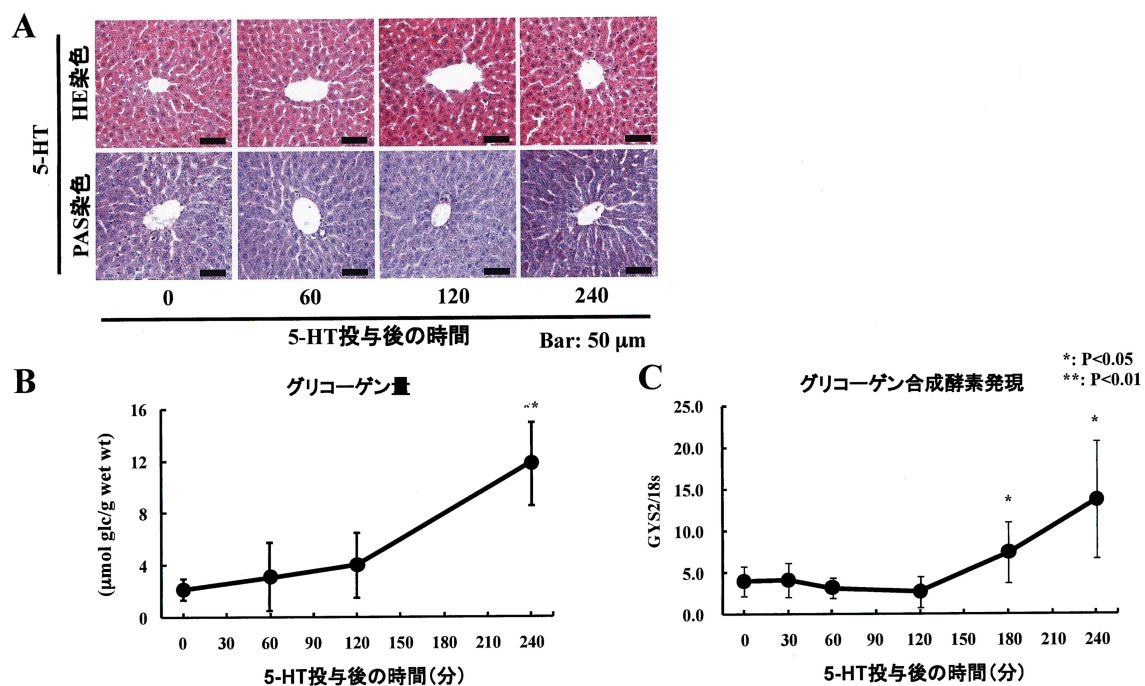


図5. 5-HT投与が肝臓グリコーゲン量に及ぼす影響

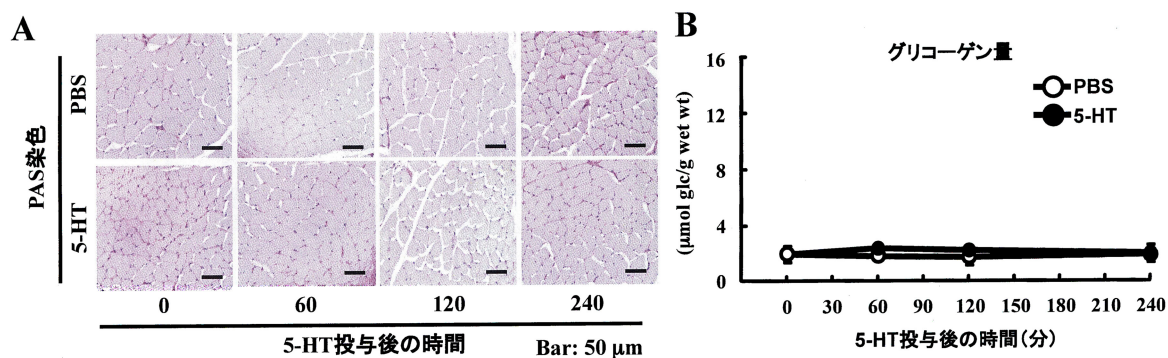


図6. 5-HT投与が骨格筋グリコーゲン量に及ぼす影響

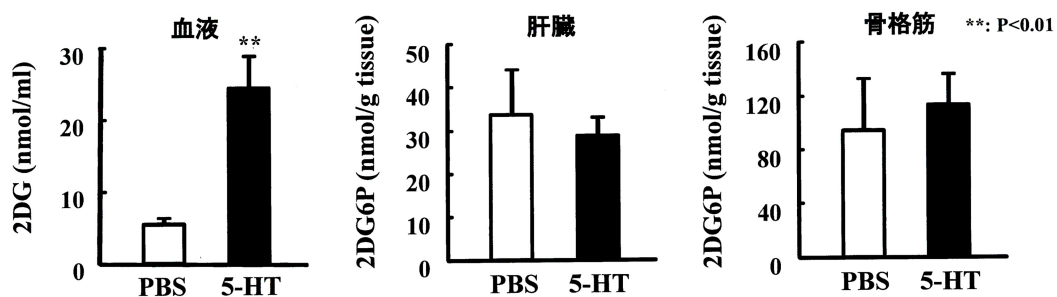


図7. 5-HTがグルコース取り込み能に与える影響

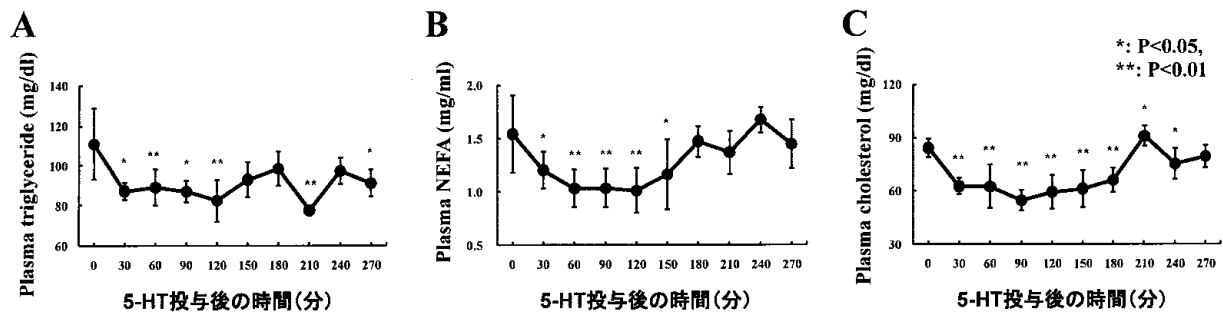


図8. 5-HT投与が血漿脂質成分濃度に及ぼす影響

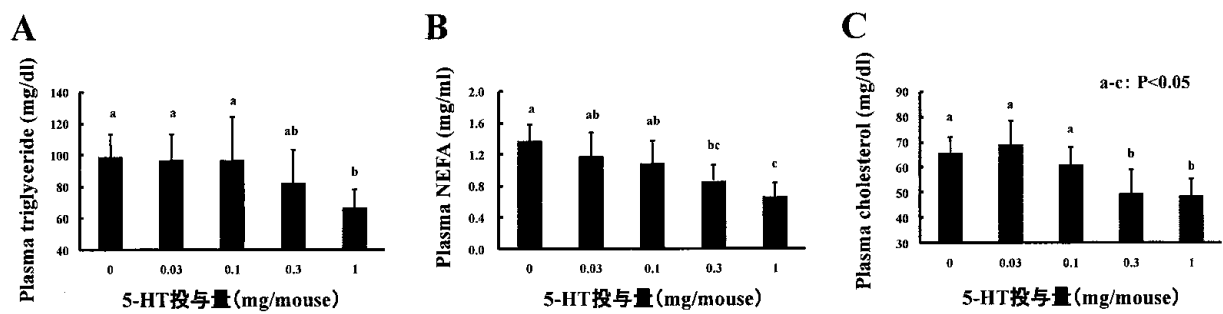


図9. 5-HT投与量が血漿脂質成分濃度に及ぼす影響

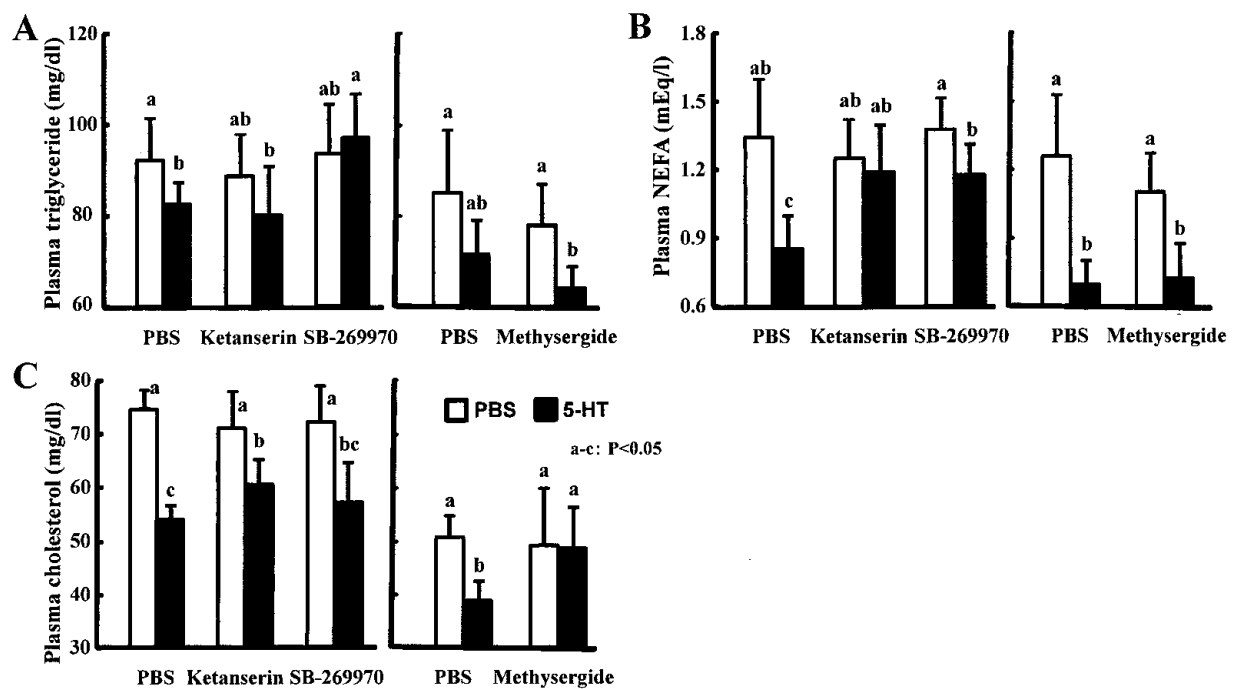


図10. 5HTRアンタゴニストが5-HT投与による血漿脂質成分濃度低下に与える影響

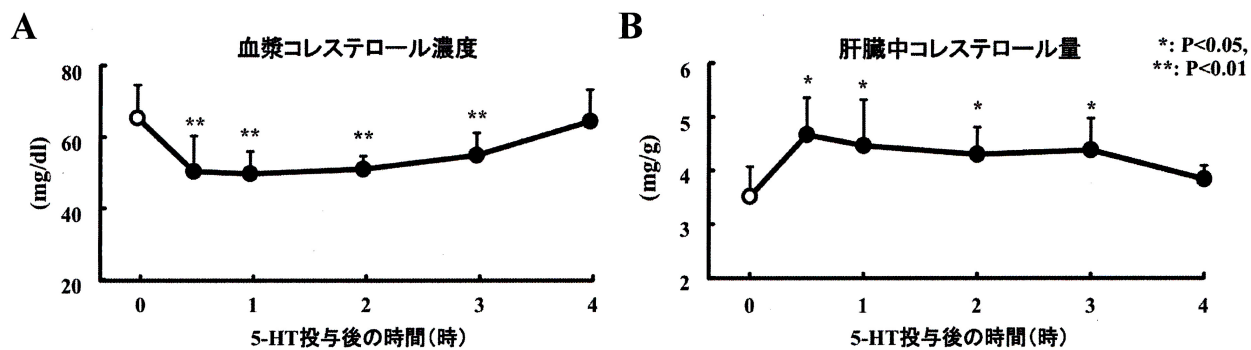


図11. 5-HT投与が肝臓コレステロール量に与える影響

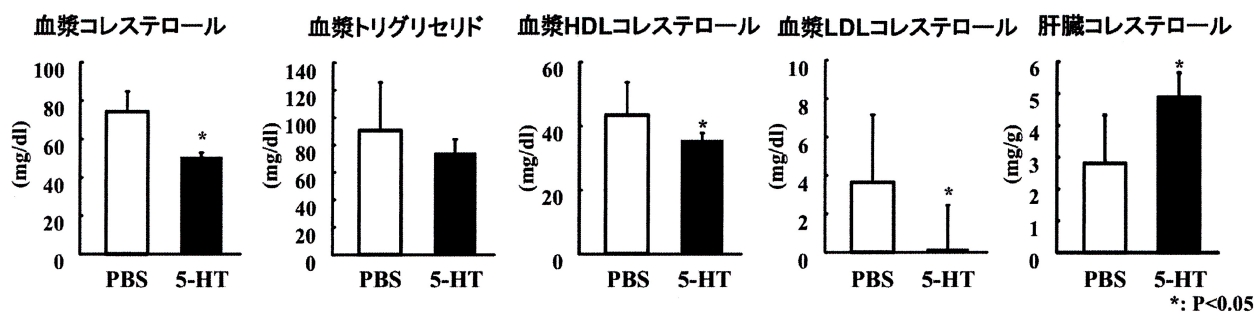


図12. 5-HT投与後1時間における血漿および肝臓コレステロール濃度

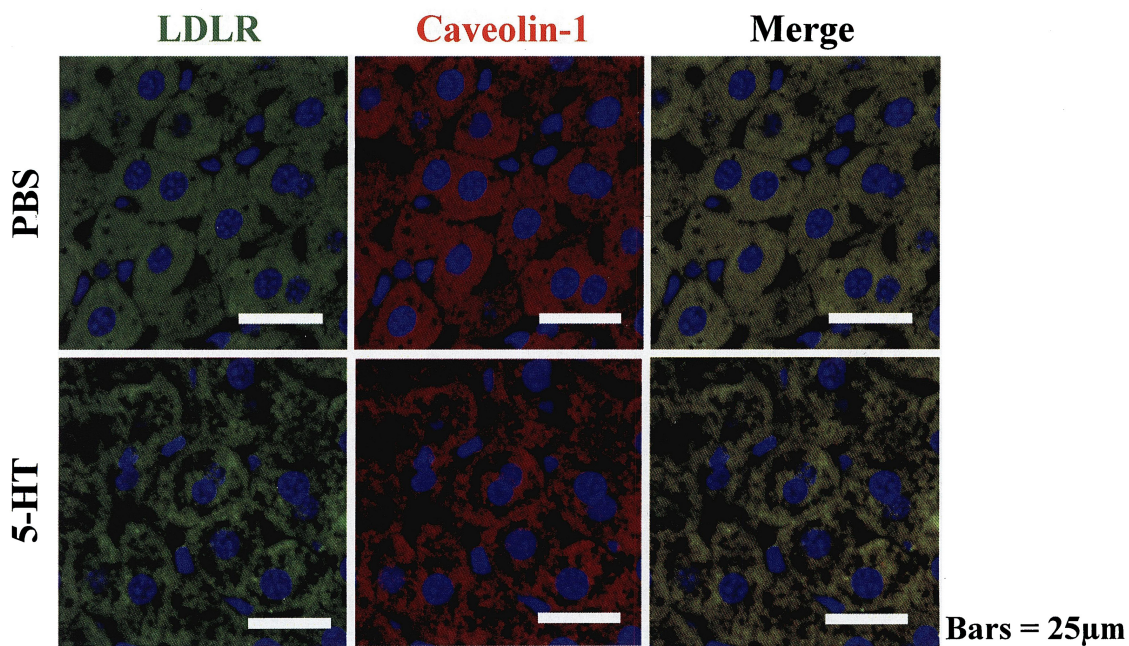


図13. 5-HT投与後15分における肝臓LDLR局在

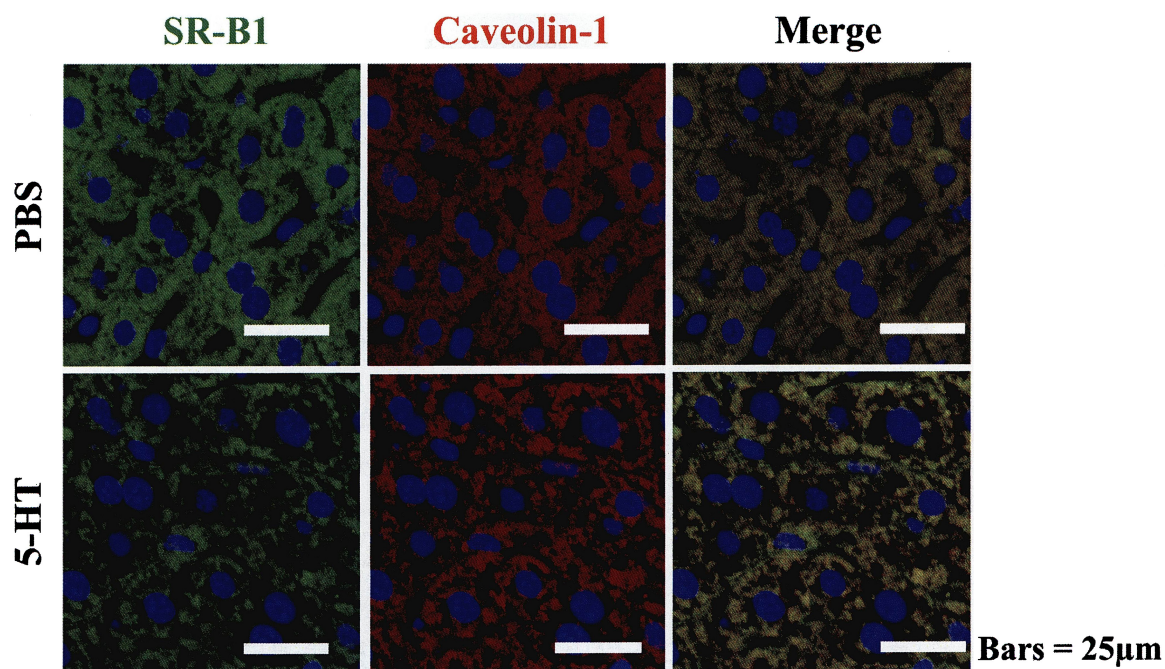


図14. 5-HT投与後15分における肝臓SR-B1局在

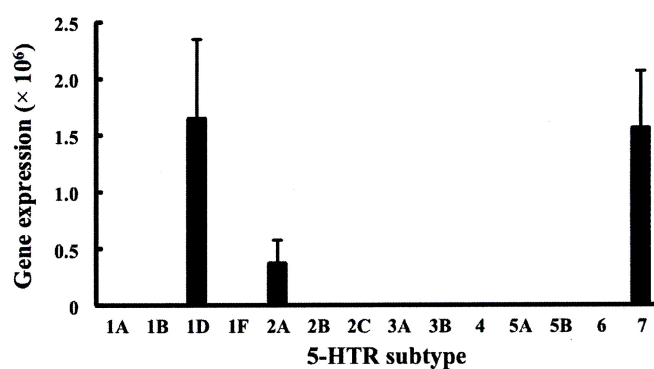


図15. 肝臓における5HTR発現

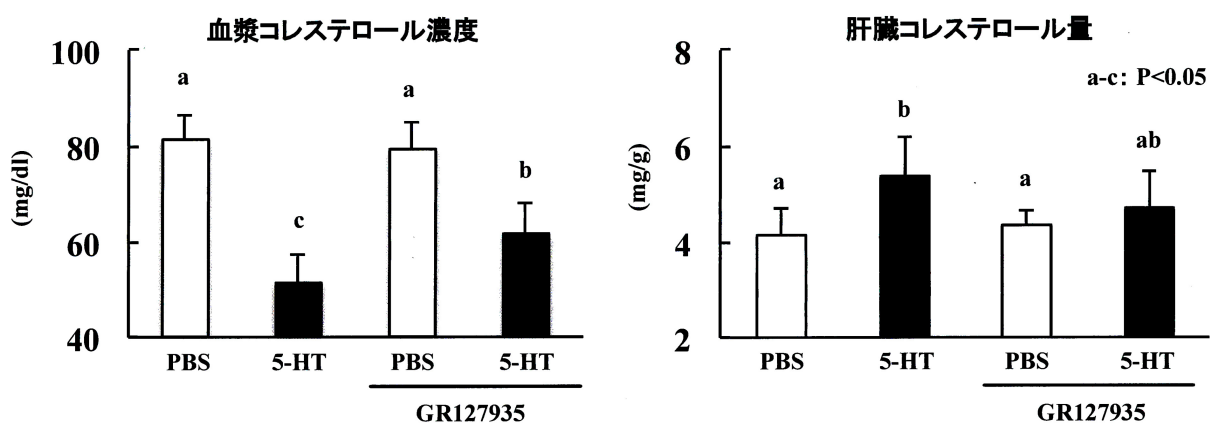


図16. 5HTR1Dアンタゴニストの前投与が5-HTが誘導するコレステロール代謝へ及ぼす影響

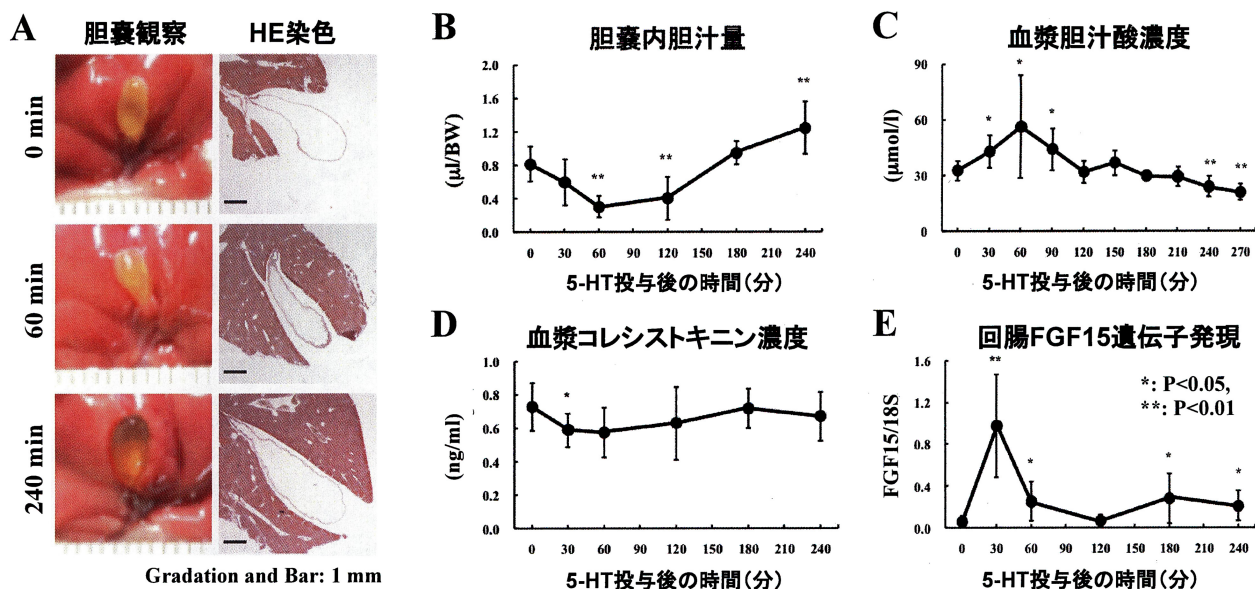


図17. 5-HTが胆嚢からの胆汁排出および血漿胆汁酸濃度に及ぼす影響

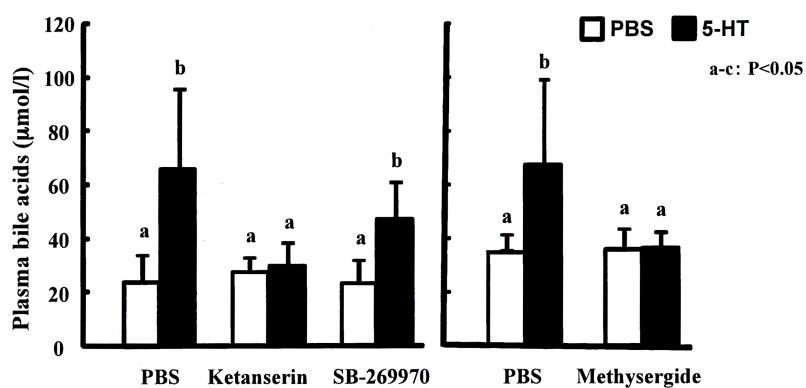


図18. 5HTRアンタゴニストが5-HT投与による血漿胆汁酸濃度の上昇に与える影響

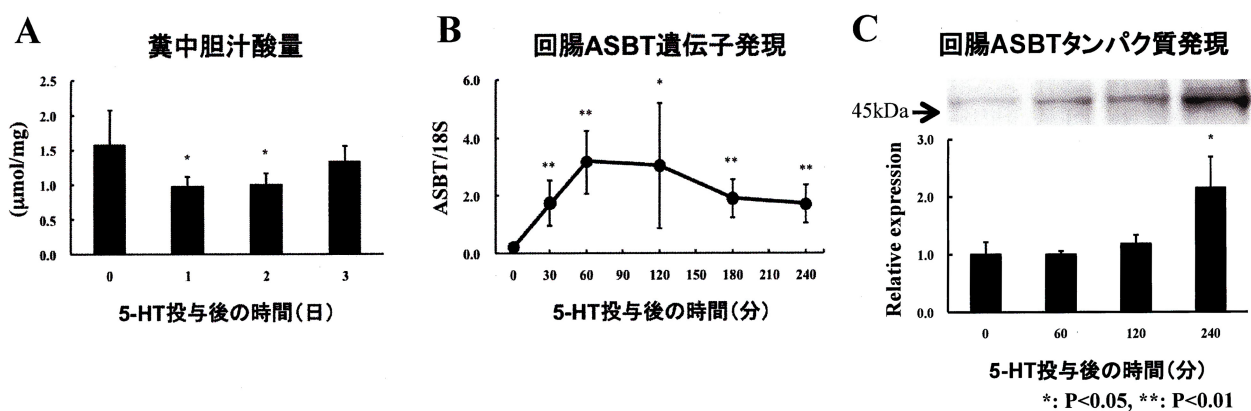


図19. 5-HTが胆汁酸再吸収に及ぼす影響

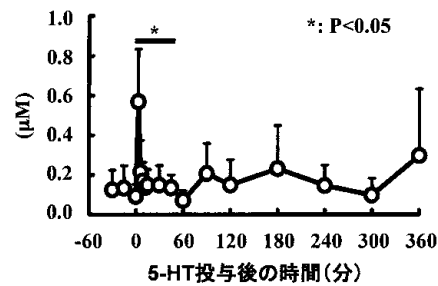


図20. 5-HT投与がヒツジ血漿5-HT濃度に与える影響

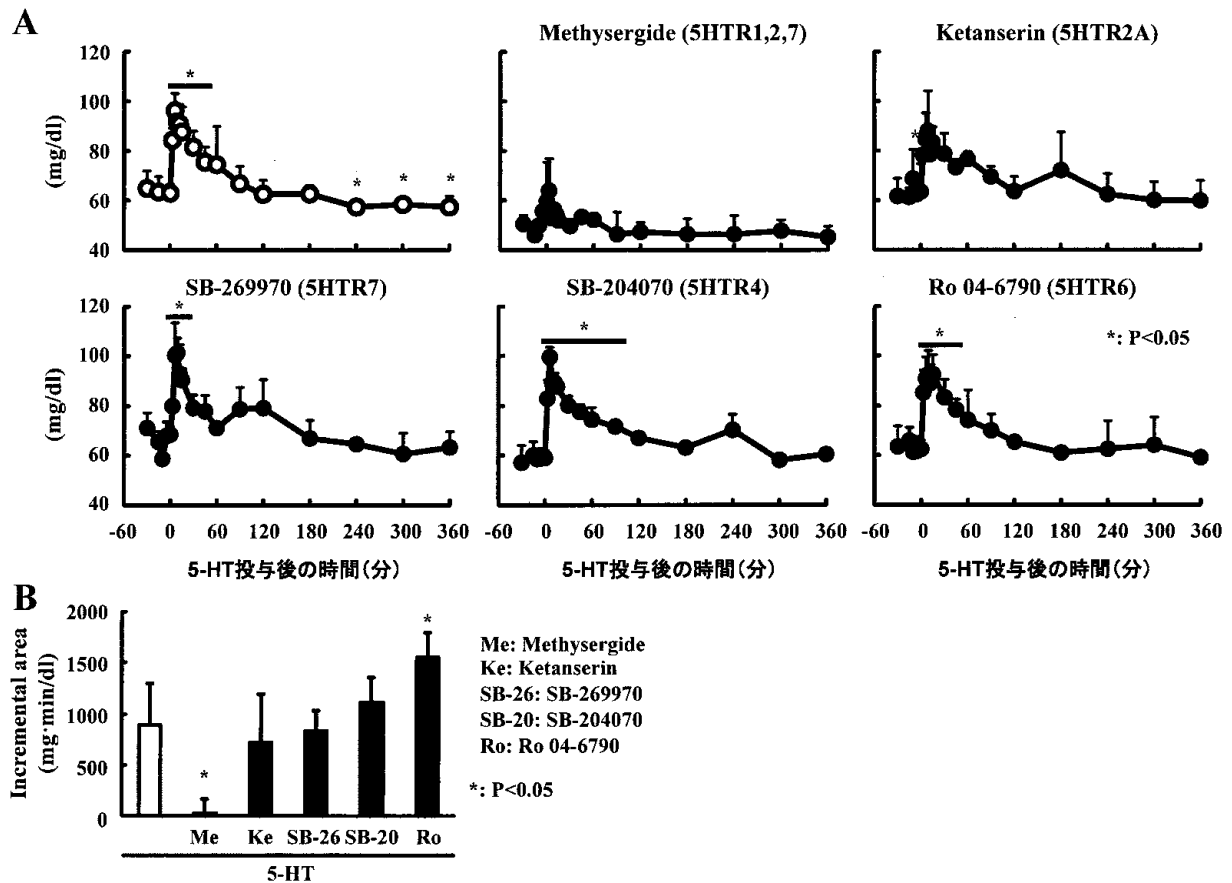


図21. 5-HTおよび5-HT_Rアンタゴニストがヒツジ血漿グルコース濃度に与える影響

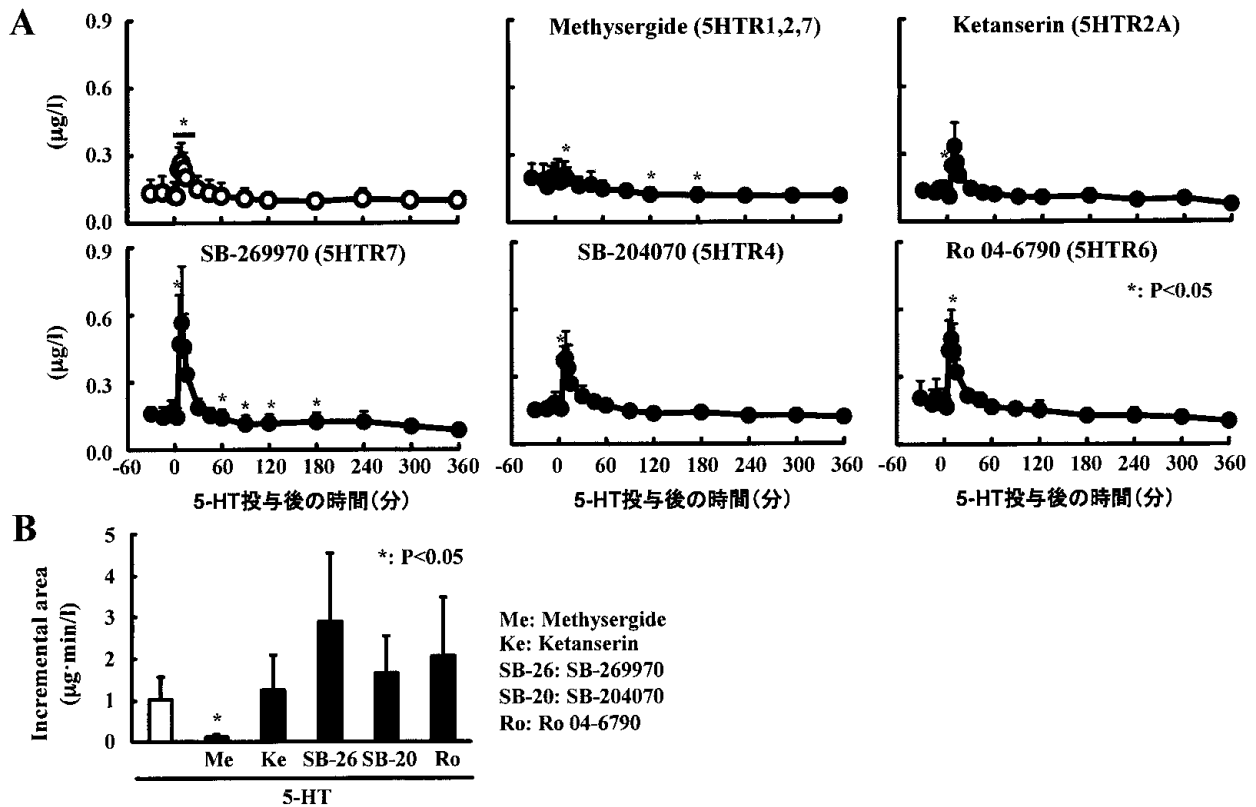


図22. 5-HTおよび5-HTRアンタゴニストがヒツジ血漿インスリン濃度を与える影響

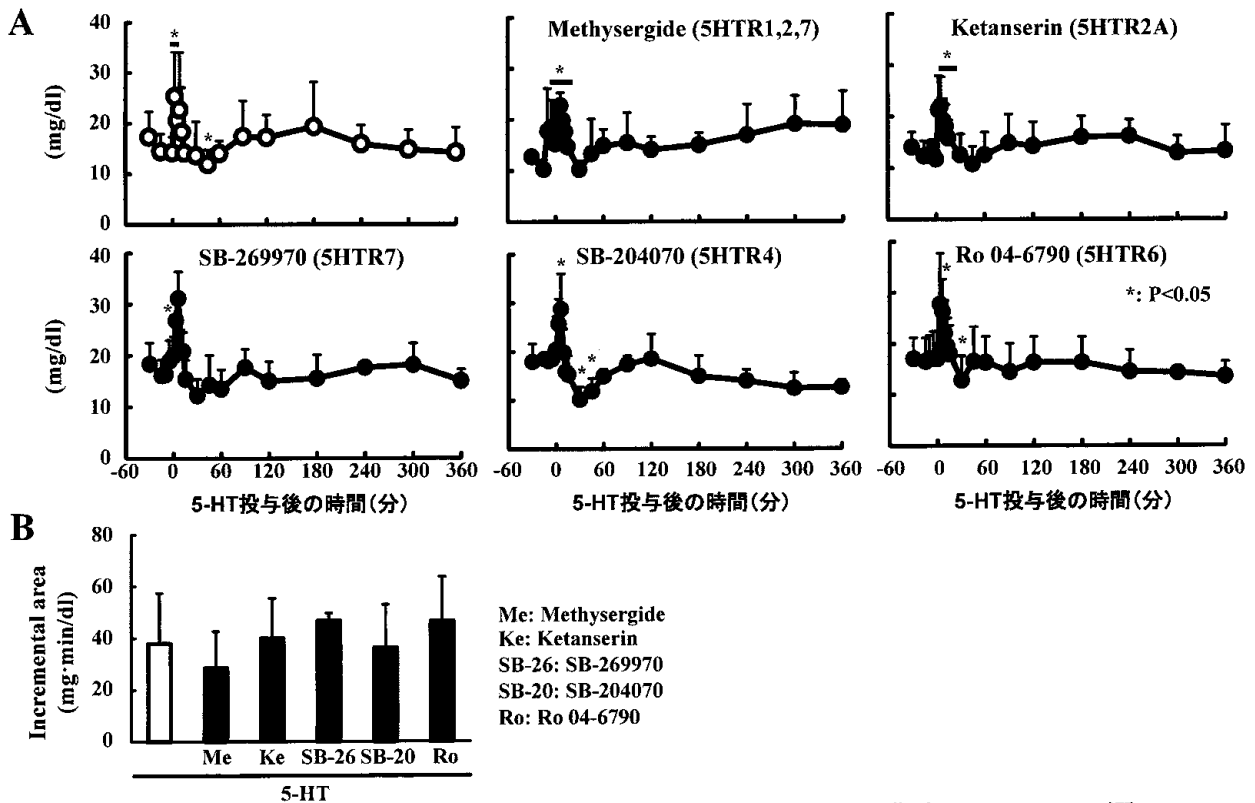


図23. 5-HTおよび5-HTRアンタゴニストがヒツジ血漿TG濃度を与える影響

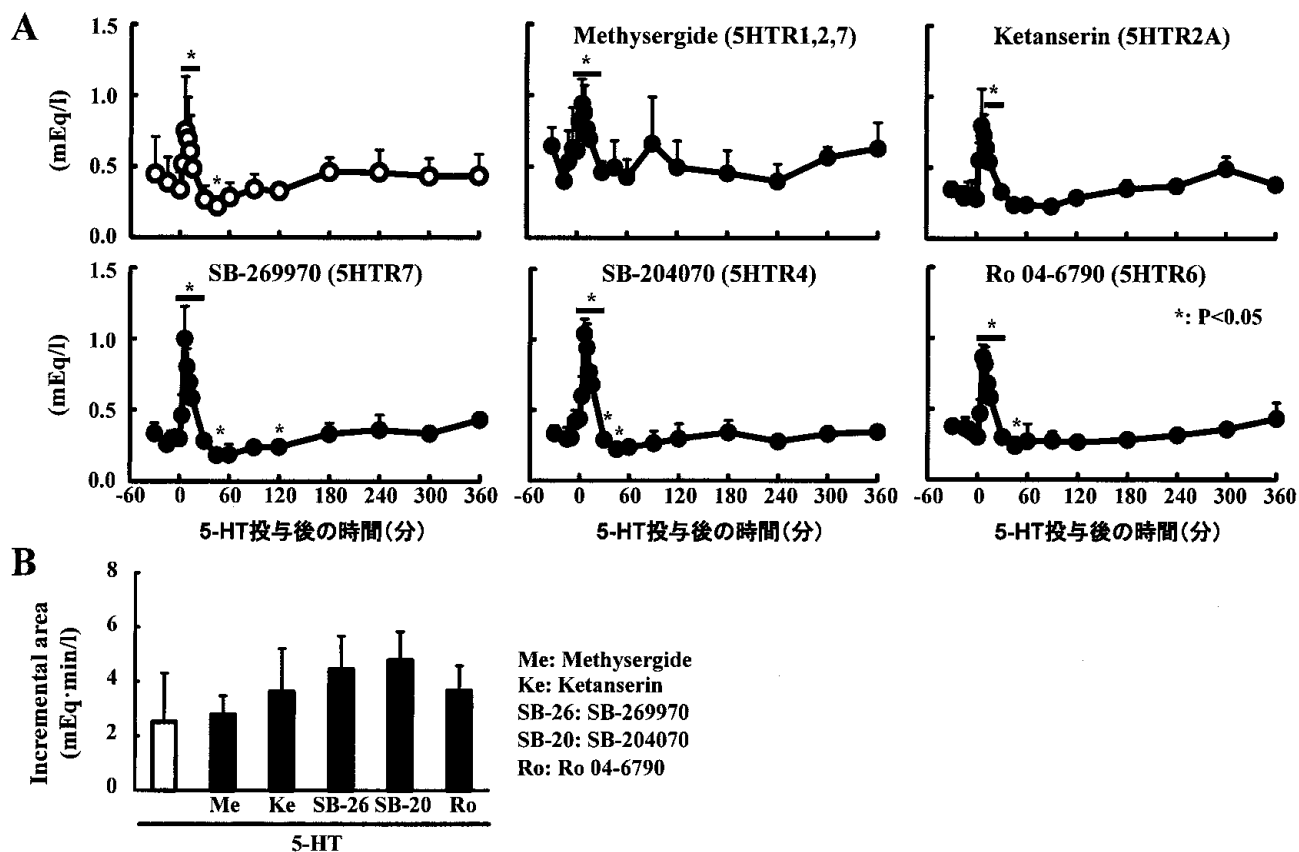


図24. 5-HTおよび5-HTRアンタゴニストがヒツジ血漿NEFA濃度に与える影響

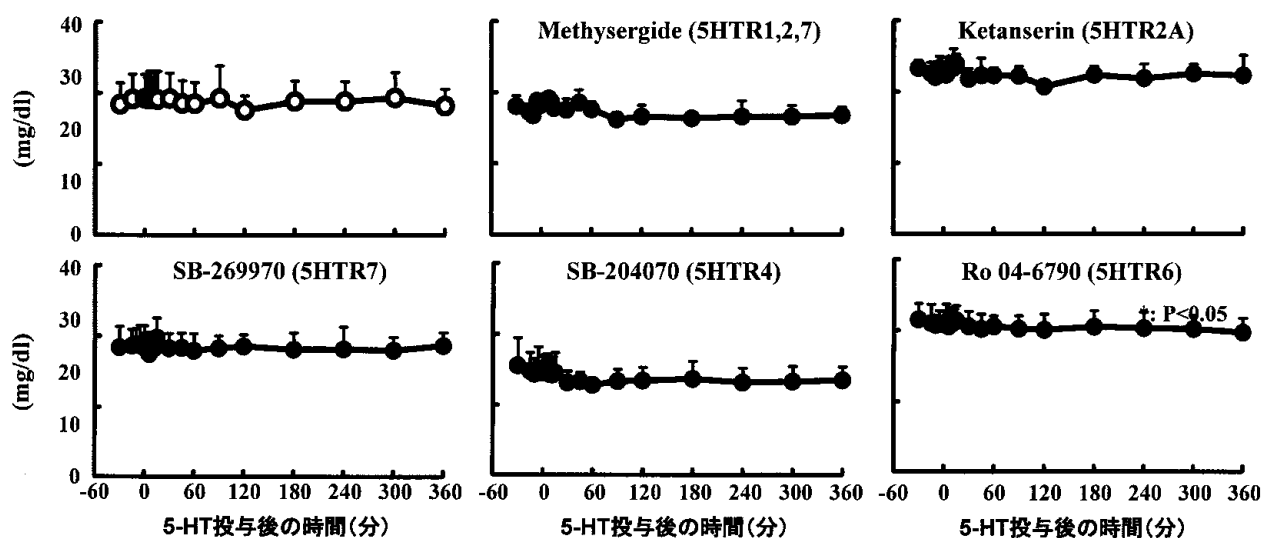


図25. 5-HTおよび5-HTRアンタゴニストがヒツジ血漿コレステロール濃度に与える影響

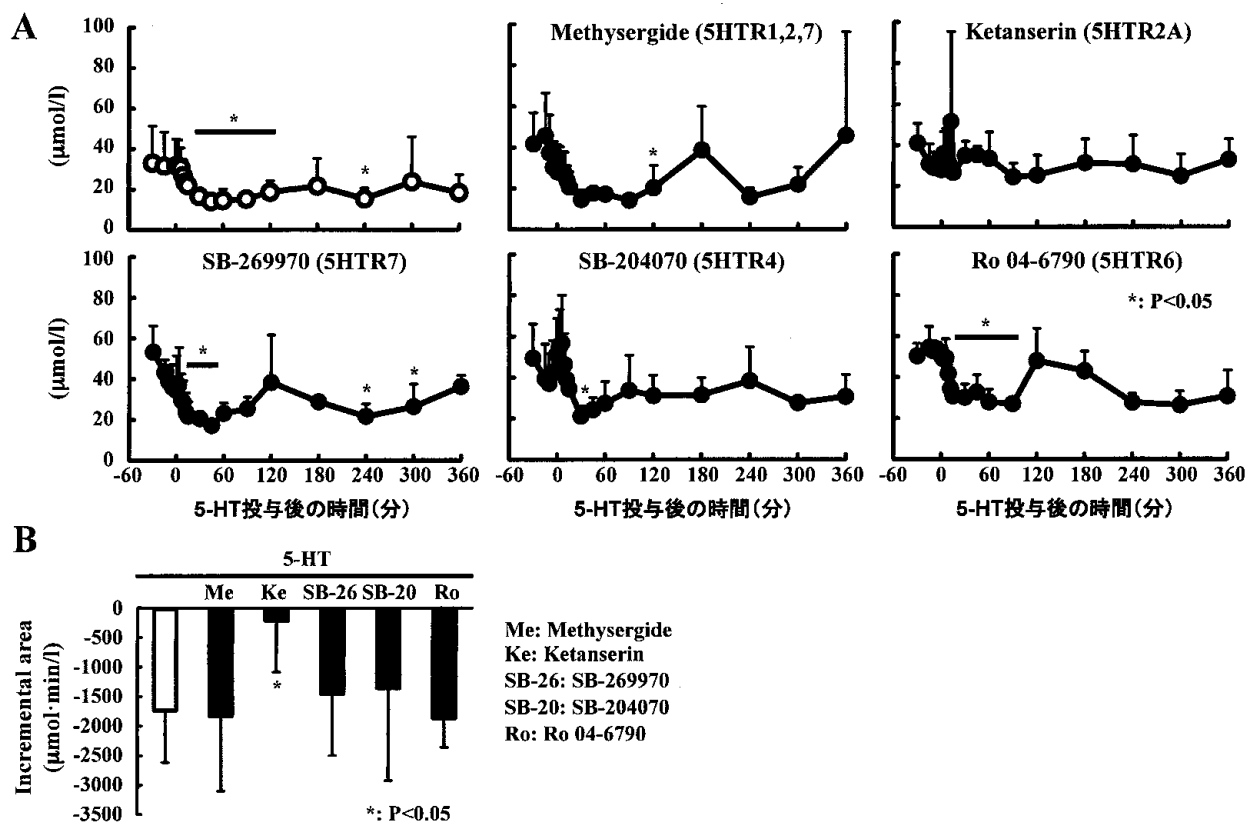


図26. 5-HTおよび5-HTRアンタゴニストがヒツジ血漿胆汁酸濃度に与える影響

論文審査結果要旨

生体内のセロトニン(5-HT)は中枢と末梢において異なるトリプトファン水酸化酵素により合成され、末梢 5-HT は血液脳関門を通過できず、5-HT は中枢と末梢において独立した合成および作用を有すると考えられている。5-HT は 15 種類の 5-HT 受容体を介して機能していると考えられているが、末梢における 5-HT の作用は未だ十分な説明はなされていないのが現状である。

当研究室では、腹腔内への 5-HT の投与が、高脂肪食摂取により誘導される体重増加および肥満を抑制する作用を有することを発見し、末梢 5-HT は、糖代謝および脂質代謝に深く関与すると考えられる。本研究は、マウスにおける糖代謝、脂質代謝および胆汁酸腸肝循環へ及ぼす末梢 5-HT の影響を解析し、反芻動物であるヒツジにおける末梢 5-HT の作用と比較することにより、糖代謝および脂質代謝における末梢 5-HT の役割を明らかにすることを目的とした。

本研究では、まずマウスを用いた研究を行い、5-HT の末梢投与による血漿グルコース濃度と血漿インスリン濃度の上昇は独立した経路で誘導されることを明らかにした。また、5-HT は血漿から組織への糖の取り込みを抑制することで血漿グルコース濃度を上昇させることを明らかにした。5-HT の血漿脂質成分低下作用は、それぞれ異なるレセプターを介して誘導されることを発見した。さらに、5-HT は受容体 1D を介して血漿から肝臓へのコレステロール取り込みを促進し、血漿コレステロール濃度を低下させる。そして、5-HT は、胆汁酸の分泌を誘導し、腸管からの吸収を増加させるターンオーバーを亢進することを明らかにした。最後に、反芻動物を用いた研究を行い、5-HT は、マウスとヒツジの糖代謝においては同様の作用を示すが、脂質代謝においては異なる作用を有することを明らかにした。

本研究において、末梢 5-HT は異なる 5-HT 受容体を介して糖代謝および脂質代謝を制御する作用を持ち、また、マウスとヒツジの脂質代謝における作用が異なることが世界で始めて明らかにされた。

本研究は、メタボリックシンドロームなどへの有効な治療法の確立、あるいは家畜における飼養効率の向上と肉質改良などの研究に多大な貢献をもたらすことが大いに期待される研究であることを高く評価し、審査員一同は、本研究成果が博士(農学)の学位を授与するに値する研究であると認定した。